



## MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM <sup>1</sup>

MEK

- Thérapie ciblée : **inhibiteur réversible** et hautement sélectif de l'activation du signal régulé par **MEK1** et **MEK2** et de l'**activation des kinases**. Il inhibe la prolifération des cellules exprimant la mutation BRAF V600. En association au dabrafenib, il retarde l'apparition de résistance au traitement.
- Indications :
  - en monothérapie ou en association au dabrafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un **mélanome non résecable ou métastatique** porteur d'une **mutation BRAF V600** ou en association avec le dabrafenib en **traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III** porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète.
  - en association au dabrafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un **cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)** porteur d'une mutation BRAF V600.

## PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES <sup>1</sup>

- Comprimé pelliculé avec 2 présentations disponibles :
  -  - ovale, jaune, dosé à **0,5 mg**, gravé « GS » sur une face et « TFC » sur l'autre
  -  - rond, rose, dosé à **2 mg**, gravé « GS » sur une face et « HMJ » sur l'autre
  - Flacon de 30 comprimés
- Après ouverture, conservation 30 jours à une température ne dépassant pas 30°C; ne pas déconditionner dans un pilulier.

## PRESCRIPTION ET DISPENSATION <sup>2</sup>

- Prescription **hospitalière** (Liste I) réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville 

Posologie usuelle/Dose initiale recommandée : **2 mg/ jour, une prise par jour**; poursuite du traitement jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable (en situation adjuvante, traitement pendant 12 mois)

Adaptations possibles (voir § 4.2 RCP) : réduction de dose (1<sup>ère</sup> réduction : 1,5 mg, 1 fois par jour; 2<sup>ème</sup> réduction : 1 mg, 1 fois par jour), arrêt ou interruption temporaire en cas d'effets indésirables de grade  $\geq 2$

- IR **légère** ou **modérée** : aucun ajustement posologique
- IR **sévère** : utiliser avec prudence
- IH **légère** : aucun ajustement posologique
- IH **modérée** ou **sévère** : utiliser avec prudence

Modalités de prise : 1 prise/ jour

**à heure fixe, en dehors des repas (au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas).**

Comprimé à avaler entier avec un grand verre d'eau, sans être coupé, ni écrasé

- **En cas d'oubli d'une prise de moins de 12h** : prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle. Le noter dans le carnet de suivi<sup>3</sup>.
- **En cas d'oubli d'une prise de plus de 12h** : ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi<sup>3</sup>.
- **En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi<sup>3</sup>.

## SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES <sup>1</sup>

- ◆ Fonction cardiaque (tension artérielle, FEVG) : FEVG : avant la mise en place du traitement, après le premier mois de traitement et tous les trois mois par la suite. TA : à l'instauration du traitement et pendant le traitement. Si besoin, prise en charge par un traitement standard.
- ◆ Fonction hépatique : A évaluer tous les mois pendant les 6 premiers mois de traitement. Poursuivre au-delà en cas d'indication clinique.
- ◆ Troubles visuels : Evaluation ophtalmologique en cas de symptômes (vision floue, diminution de la vision centrale, perte de l'acuité visuelle).
- ◆ Fièvre : Surveillance des signes et symptômes d'infections. Interruption du traitement si température  $\geq 38^\circ$
- ◆ Contraception : Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 4 mois après la dernière prise.
- ◆ Grossesse/allaitement : Traitement non recommandé pendant la grossesse et l'allaitement.

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Précaution d'emploi	<b>Inhibiteurs puissants P-gp</b> ciclosporine, itraconazole, quinidine, ritonavir, vérapamil...	↗ des concentrations du tramétinib ( <b>toxicité</b> )
A prendre en compte	<b>Substrat du BCRP</b> imatinib, méthotrexate, statines...	Inhibition des substrats du BCRP : respecter un intervalle de 2 heures entre la prise des deux médicaments
	<b>Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles</b>	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : <b>HEDRINE</b> )

BCRP : protéine de résistance du cancer du sein ; P-gp : glycoprotéine-P



**Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication**  
D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre [CRPV](#) en cas de question

## GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,3

Toxicité	Conduite à tenir
<b>Affections cardiaques</b>	
Diminution de la FEVG, dysfonction ventriculaire gauche, bradycardie	Surveillance clinique adaptée (voir page 1). Interruption du traitement chez les patients présentant une diminution absolue > 10 % et asymptomatique de la FEVG par rapport à la valeur initiale (voir § 4.2 du RCP).
Hypertension	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillance, automesure ambulatoire. Traitement symptomatique selon recommandations en vigueur. Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2</b> ( <b>PAS = 140-159 mmHg ou PAD = 90-99 mmHg ; nécessitant un traitement médical ; répété ou persistant (≥24h)</b> ) ; voir § 4.2 du RCP).
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Eruption cutanée, dermatite acnéiforme, sécheresse, prurit	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement par antihistaminique par voie orale ± dermocorticoïde ± produit émoullit ± traitement des surinfections selon la sévérité <sup>3</sup> . Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2</b> ( <b>prurit intense ou étendu, intermittent, lésions de grattage, interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; nécessitant un traitement oral ; sécheresse couvrant 10-30% de la surface corporelle et associée avec un érythème ou un prurit</b> ) ; voir § 4.2 du RCP).
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fatigue, céphalées, vertiges	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). <b>Céphalées</b> : traitement symptomatique avec antalgiques de palier I ou II. Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2</b> ( <b>douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne</b> ) ; § 4.2 du RCP). <b>Fatigue</b> : surveillances biologique et clinique. Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2</b> ( <b>fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne</b> ) ; § 4.2 du RCP).
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Effets digestifs : constipation, diarrhée, nausées, vomissements, perte d'appétit, douleurs abdominales	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). <b>En cas de constipation</b> : traitement symptomatique (laxatifs ± probiotiques en prévention des récives). Surveillance du transit. Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2</b> ( <b>symptômes persistants avec utilisation régulière de laxatifs ou de lavements ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne</b> ) ; § 4.2 du RCP). <b>En cas de diarrhée</b> : réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (anti-diarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée <sup>3</sup> ). Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2</b> ( <b>augmentation de 4 à 6 selles/j par rapport à l'état habituel</b> ) ; § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre). <b>En cas de nausées/vomissements</b> : traitement antiémétique ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements <sup>3</sup> ). Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2</b> ( <b>≥ 3-5 vomissements/j, des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition</b> ) ; § 4.2 du RCP).
<b>Affections musculo-squelettique et systémiques</b>	
Arthralgie, myalgie	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique selon sévérité (usage local ± par voie orale). En cas de courbatures, masser la zone douloureuse avec une crème antalgique chauffante ; possibilité d'associer un antalgique par voie orale. En cas de contractures/crampes, masser la zone douloureuse avec une crème myorelaxante ; possibilité d'associer un décontractant musculaire par voie orale. Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2</b> ( <b>douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne</b> ) ; voir § 4.2 du RCP).
<b>Affections oculaires</b>	
Vision floue, trouble de l'acuité visuelle, uvéite, décollement de la rétine	Surveillance clinique adaptée (voir page 1). En cas de décollement de la rétine, adaptation posologique. En cas d'occlusion de la veine rétinienne, le traitement doit être définitivement arrêté (voir § 4.2 du RCP).
<b>Infections et infestations</b>	
Rhinopharyngite, infections urinaires	Sensibiliser le patient sur les mesures de réduction du risque de contamination (voir fiche patient). L'informer que tout symptôme évocateur d'infection (fièvre, frissons, toux, maux de gorge, brûlures urinaires) nécessite une information sans délai auprès du médecin.
<b>Troubles généraux</b>	
Œdème périphérique	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de prise de poids rapide et inattendue, mise en place d'un traitement symptomatique si nécessaire (diurétiques). Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2</b> ( <b>écart maximal &gt; 10 à 30 % en volume ou en circonférence entre les membres ; comblement franc d'une partie anatomique ; comblement des plis cutanés ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne</b> ) ; voir § 4.2 du RCP).

D'autres EI peuvent survenir : pyrexie, hémorragie, anémie, stomatite, alopecie, ... (liste non exhaustive, voir RCP)

**Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [CRPV](#) et/ou à les contacter en cas de question.**

**Voir la « fiche patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients**



Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 01/03/2024) : 1 - [RCP](#) ; 2 - [RSP ANSM](#) ; 3 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur [www.omedit-fiches-cancer.fr](http://www.omedit-fiches-cancer.fr)